

# REGENERAÇÃO NERVOSA APÓS DIVERSOS MÉTODOS CIRÚRGICOS VISANDO A PREVENÇÃO DO NEUROMA DE AMPUTAÇÃO

ESTUDO EXPERIMENTAL E HISTOLÓGICO

JOSÉ FERNANDEZ \*

Conhecemos o quadro histológico da regeneração das fibras nervosas graças a Purpura<sup>58</sup>, Perroncito<sup>52, 53, 54</sup> e Cajal<sup>8, 10</sup>. Purpura usou o método de Golgi demonstrando numerosas divisões fibrilares. Perroncito demonstrou que, 3 horas após a secção de um nervo, ocorrem modificações estruturais semelhantes às que se observam nas fibras nervosas embrionárias em vias de crescimento: a fibra emite colaterais que se enovelam; posteriormente crescem novas colaterais que invadem o tecido conjuntivo circunvizinho; tais colaterais terminam, 7 a 10 dias após a secção, por delicados filamentos muito semelhantes às terminações dos axônios nas culturas de tecidos. No ponto de secção as fibras neoformadas se enovelam devido ao tecido conjuntivo cicatricial; uma vez passada esta barreira elas se insinuam entre as células de Schwann, também proliferadas. Cajal estudou o nervo seccionado em suas duas porções: a periférica, condenada à atrofia e a absorção, sem poder de regeneração, embora possa dar, às vezes, nascimento a algumas fibrilas, e a central, dotada de poder de regeneração. Em ambas, as células de Schwann proliferam, formando, dentro da primitiva bainha de Schwann, uma cadeia de células jovens (Bungner<sup>7</sup>) que enchem o espaço antes ocupado pelo axônio. Essas células englobam e digerem os produtos da degeneração e elaboram substâncias neurotrópicas destinadas a orientar a direção dos brotamentos neurofibrilares dispersos pela cicatriz. A regeneração se faz por brotamentos que se iniciam nos dois primeiros dias, surgindo a certa distância do ponto de secção, na estrangulação de Ranvier mais próxima, em uma zona intumescida (zona germinativa). Os filetes neoformados terminam em anéis ou diminutas bolas argentófilas.

Depois dos trabalhos de Purpura, Perroncito e Cajal a técnica cirúrgica das amputações começou a sofrer modificações, visando impedir a formação do neuroma de amputação. Bardenheuer<sup>2</sup>, em 1908, propôs a sutura da extremidade nervosa seccionada, processo usado mais tarde por Corner<sup>19, 20, 21</sup>. Egorov<sup>26</sup> e Troitskiy<sup>75</sup>; Stookey<sup>66</sup> associou a êsse método a alcoolização, enquanto que Hedri<sup>33, 34</sup> aconselhou associar a cauterização; Chapple<sup>12, 13</sup>

---

\* Professor de Histologia e de Citologia da Faculdade de Filosofia da Universidade Católica da Cidade do Salvador (Bahia); Assistente da Fac. Med. da Univ. da Bahia; Patologista da Fundação Hospitalar Octavio Mangabeira e do Hospital-Manicômio Juliano Moreira.

preferiu recobrir a superfície de secção com a bainha neural. Schnug<sup>61</sup> afirmou que a sutura feita com fio absorvível fracassa devido ao desaparecimento precoce do mesmo, tendo Herrmann e Gibbs<sup>37</sup> e Chenilleau<sup>15</sup> aconselhado o uso do fio inabsorvível, utilizado por Cieslak e Stout<sup>17</sup> com bons resultados. Metz<sup>47</sup> usou catgut cromado enquanto que Palmer<sup>51</sup> preferiu fio de aço. Herrmann<sup>35</sup> e Herrmann e Bollack<sup>36</sup>, baseados em farto material clínico e experimental, afirmaram que os vários métodos de secção simples não lhes deram resultados satisfatórios.

Kruger<sup>42</sup>, em 1916, empregou o esmagamento do côto nervoso, método desaconselhado por determinar, segundo Schnug, neuroma devido ao rompimento da bainha de mielina. Moszkowicz<sup>48</sup>, após secção e sutura, implantava o côto proximal em tecido muscular; este método deu bons resultados nas mãos de Tomoff<sup>74</sup>, tendo Teneff<sup>72</sup> utilizado a mesma técnica, porém sem sutura prévia. Boldrey<sup>6</sup> procurou proteger a extremidade seccionada, implantando-a no tecido ósseo, tendo Solerio e Ferrero<sup>63</sup> obtido bons resultados com esse método. A proteção da extremidade seccionada também foi feita por Poth e Fernandez<sup>56</sup>, introduzindo-a em tubos de prata, vitálio, celofane e vidro; Coburn<sup>18</sup> e Spurling<sup>64, 65</sup> descreveram técnica semelhante com o uso do tântalo e Edds<sup>25</sup> com emprêgo de lucite, método este também usado por Thomas e Davenport<sup>73</sup>. White e Hamlin<sup>80</sup> recomendaram o uso de tubos de tântalo para a prevenção do neuroma, tendo Churchill<sup>16</sup> os empregado quando havia infecção potencial, associando a administração de antibióticos. Weiss<sup>78</sup>, com o emprêgo do tântalo, obteve o mínimo de distorção nas suturas de nervos.

Substâncias químicas foram também usadas para o tratamento do côto nervoso, tendo sido Sicard<sup>62</sup>, em 1916, o primeiro a empregar o álcool etílico para destruir a fibra nervosa; Huber e Lewis<sup>38</sup> também empregaram o álcool absoluto. Foerster<sup>28</sup> empregou o formol a 5% e Boswerschenko<sup>4</sup> o fenol líquido. Guttmann e Medawar<sup>32</sup> estudaram a ação de várias substâncias (álcool, ácido tânico, formol, violeta de genciana, ácido crômico, cloreto de mercúrio, fenato de sódio, nitrato de urânio e solução de iôdo), tendo sido as soluções de violeta de genciana a 1% e de formol (superior a 20%) as mais eficazes. Poth, Fernandez e Drager<sup>57</sup> estudaram 8 métodos diferentes, concluindo serem as injeções múltiplas de ácido tânico a 10% e de violeta de genciana a 2% as melhores por encarcerarem em tecido conjuntivo cicatricial a extremidade nervosa, inibindo seu crescimento. Carvalho Pinto e Junqueira<sup>12</sup> obtiveram resultados com ligadura do nervo com fio de algodão, seguida de injeções de solução aquosa de violeta de genciana a 2%, polvilhamento com ácido tânico e recobrimento com colódio. Salm<sup>60</sup> usando solução de cloridrato de quinina a 1% observou necrose das fibras nervosas.

Meios físicos também foram empregados. Hedri, em 1920, usou a cauterização; Lawen<sup>43</sup> preconizou o congelamento e Lexer<sup>44</sup> advogou a eletrocoagulação, método que deu bons resultados em mãos de Bate<sup>3</sup>. O efeito da galvanização foi estudado por Piontkovsky<sup>55</sup>.

MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS

Nosso material foi obtido de 72 cobaios; os animais, divididos em 12 grupos de 6 cada um, foram operados sob anestesia geral pelo éter. A intervenção básica consistia na incisão da pele do membro posterior, dissociação do plano muscular e isolamento do nervo ciático, que, após o tratamento proposto para cada grupo (quadro 1), era seccionado, seguindo-se ressecção de 2 cm do côto distal do nervo, a fim de evitar reanastomose das duas extremidades. Os planos eram então recompostos, a pele suturada com fio de sêda 00 e protegida com colódio\*. Isto foi feito em ambos os lados de cada animal, fornecendo um total de 144 observações.

Grupos	Métodos cirúrgicos
1	Simple secção.
2	Esmagamento do nervo por forcipressão e secção abaixo da zona esmagada.
3	Ligadura do nervo com fio de sêda 000 e secção abaixo da ligadura.
4	Secção e revestimento da extremidade proximal do nervo com colódio.
5	Ligadura do nervo com fio de sêda 000, secção abaixo da ligadura e revestimento da extremidade proximal com colódio.
6	Secção do nervo e implantação da extremidade proximal em tecido muscular adjacente.
7	Eletrocoagulação do nervo e secção abaixo da zona coagulada.
8	Ligadura do nervo com fio de sêda 000, secção abaixo da ligadura e injeção de 0,25 ml de álcool absoluto em derredor da extremidade proximal.
9	Ligadura com fio de sêda 000, secção abaixo da ligadura e injeção de 0,25 ml de solução aquosa de violeta de genciana a 2% em derredor da extremidade proximal.
10	Ligadura com fio de sêda 000, secção abaixo da ligadura e injeção de 0,25 ml de formol a 10% em derredor da extremidade proximal.
11	Ligadura com fio de sêda 000, secção abaixo da ligadura, injeção de 0,25 ml de solução aquosa de violeta de genciana a 2% em derredor da extremidade proximal, polvilhamento da mesma com ácido tânico e cobertura com colódio.
12	Ligadura com fio de sêda 000, secção abaixo da ligadura e sepultamento da extremidade proximal em tecido ósseo segundo a técnica descrita por Boldrey.

Quadro 1 — Métodos cirúrgicos empregados nos 12 grupos de animais para a prevenção do neuroma no nervo ciático seccionado.

\* A parte cirúrgica foi realizada na Cátedra de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Fac. Med. da Univ. da Bahia (Prof. Rodrigo Argollo), pelo Dr. R. T. Dantas que utilizou o material para a elaboração de um estudo cirúrgico<sup>22</sup>, não se referindo à parte histológica.

Ao fim de 30, 60 e 90 dias foram sacrificados dois animais de cada grupo, sendo os côtos proximais dos nervos ciáticos retirados com os tecidos circunvizinhos. O material foi fixado em álcool amoniacal e impregnado pelo nitrato de prata de Cajal ou fixado em formol a 20%, neutralizado com carbonato de magnésio, impregnado pelo método de Boeke e virado em ouro pelo método de Castro. O material do grupo 12 foi submetido a prévia descalcificação eletrolítica. Foi feita inclusão em parafina e efetuados cortes de 12 micra, sendo preparadas 10 lâminas de cada bloco com 3 a 5 cortes por lâmina. Ambos os métodos de impregnação deram excelentes resultados, permitindo dividir as observações em gradações diferentes de acordo com a gravidade das alterações proliferativas e degenerativas.

Nos casos de *modificações graves e intensas*, ao nível do côto proximal as fibras nervosas apresentam nodosidades de tamanho e intensidade de coloração diversas, dispondo-se ao longo da fibra nervosa com certa regularidade; encontram-se também vacúolos e excrescências. Ao nível do botão terminal o número de fibras aumenta consideravelmente; algumas são volumosas, intensamente impregnadas, com nodosidades e vacúolos, às vezes envolvidas em espiral por fibrilas delicadas. Em muitos pontos, as fibrilas envolventes se condensam formando imagens semelhantes às descritas por Perroncito. As fibrilas delicadas multiplicam-se, sendo mais numerosas que as volumosas, apresentando diâmetro constante e contorno liso. São freqüentes, também, pequenas formações argênticas em forma de clava ou massa, que apresentam relações com as fibrilas. Freqüentemente ocorrem divisões dicotômicas nas fibrilas, podendo um ou outro ramo tomar direção retrógrada. Cercando o botão terminal notam-se fibras musculares estriadas, perfeitamente impregnadas e dissociadas em vários pontos por fibras nervosas em regeneração.

Nos casos de *modificações menos intensas* notam-se nodosidades e vacuolização das fibras nervosas, algumas das quais são fortemente impregnadas, enquanto outras se apresentam transparentes, com bordos bem delimitados e tonalidade clara. No botão terminal os aspectos acima descritos se acentuam havendo fibrilas finas que provêm de divisões dicotômicas de fibras mais volumosas; tais fibrilas tomam várias direções, havendo entrecruzamento; algumas delas tomam caminho retrógrado. Figuras em clava ou massas argênticas são observadas em relação com as fibrilas; nem tôdas as fibrilas apresentam formações em clava (possivelmente por estarem situadas em outro plano), porém é bem evidente que tôdas as massas argênticas têm alguma relação com as fibrilas. No terço final da cicatriz, as fibras e fibrilas, de mistura com elementos conjuntivos, assumem aspecto turbilhonado, notando-se grande predomínio de fibrilas que se dispõem em sentido idêntico ao das do côto proximal. Cercando o botão cicatricial existem fibras musculares estriadas e perfeitamente impregnadas. Em alguns casos, na parte final do neuroma aparecem vasos de pequeno calibre.

Nos casos de *modificações de grau médio*, as fibras apresentam alterações degenerativas (nodosidades e vacúolos) e proliferativas (divisões dicotômicas). As alterações degenerativas são mais freqüentes nas fibras volumosas; em uma ou outra aparecem excrescências. Entre essas fibras observamos outras mais delicadas e bem impregnadas, algumas das quais, ao nível do botão terminal, se dicotomizam. No botão terminal há aumento de fibras, em geral delicadas, lisas e bem impregnadas, que correm no mesmo sentido das fibras do côto proximal, dividindo-se ou se terminando por figuras em clava fortemente impregnadas. O entrecruzamento de fibrilas é visível no centro do botão cicatricial de mistura com tecido conjuntivo; na periferia do botão terminal encontram-se células esféricas, sem núcleo aparente ou apenas perceptível e de citoplasma claro, que se dispõem entre as fibras acima descritas.

Nos casos de *modificações discretas*, o exame mostra, ao nível do côto proximal, fibras hipertrofiadas com alterações de tipo degenerativo (nodosidades e vacúolos) e alterações proliferativas (divisões dicotômicas). Ao lado dessas fibras existem outras mais delicadas, regulares e bem impregnadas, que se dirigem, juntamente com as anteriores, para a zona cicatricial. Nesta zona, observamos fibras

hipertrofiadas que apresentam as mesmas características histológicas acima referidas, podendo, muito raramente, se dividir por dicotomia em ramos mais finos e perfeitamente impregnados, que se terminam por formações argênticas fortemente impregnadas. Como fato de importância, vale acrescentar que as fibras e as fibrilas não apresentam entrecruzamento algum.

O botão de crescimento é constituído por brotamentos fibrilares delicados, intensamente impregnados e homogêneos, que se terminam por formações argênticas e que tomam direções as mais diversas: algumas continuam na mesma direção da fibra nervosa, outras tomam caminho inverso, outras se envelenam constituindo as espirais de Perroncito (fig. 1). As fibrilas crescem no seio de tecido conjuntivo tomando o caminho de menor resistência. O aspecto do tecido conjuntivo difere quanto à idade do neuroma: nos neuromas mais novos é mais frouxo e rico em vasos; nos mais antigos é mais denso, sendo os vasos mais escassos. Nos casos em que a extremidade do nervo seccionado foi implantada em tecido muscular, as fibras nervosas se imiscuem entre as fibras musculares e o tecido conjuntivo adjacente. Nos casos em que foram usadas substâncias várias (álcool absoluto, violeta de genciana, formol e polvilhamento de ácido tânico) houve reação conjuntiva mais intensa; algumas vezes foram encontradas reações do tipo inflamatório proliferativo, com grande neoformação de vasos, infiltração de células redondas e fibrocitária, com raros macrófagos.

Chama a atenção o fato de que os axônios não se impregnam com igual intensidade. Dado de observação geral é a disposição em rosário (fig. 2) de certas fibras nervosas, com sucessão de porções estranguladas e bulbosas. Em algumas fibras as porções dilatadas são intensamente impregnadas, sem disposição fibrilar; em outras menos impregnadas observamos que, na porção dilatada, podem ser observadas duas partes distintas, seja pela disposição seja pela afinidade argêntica. A porção mais argentófila às vezes se condensa formando um cordão compacto revestido de um fórrro neuroplasmático pálido; este cordão costuma ser único na porção estreitada da fibra nervosa; na porção dilatada ele pode se dividir em uma série de filamentos, fortemente impregnados, anastomosados, formando um retículo de malhas apertadas e longitudinais. Com frequência observa-se a presença de vacúolos na espessura do axônio. As porções estreitadas que separam as dilatadas parecem coincidir com o estreitamento do axônio ao nível das estrangulações de Ranvier.

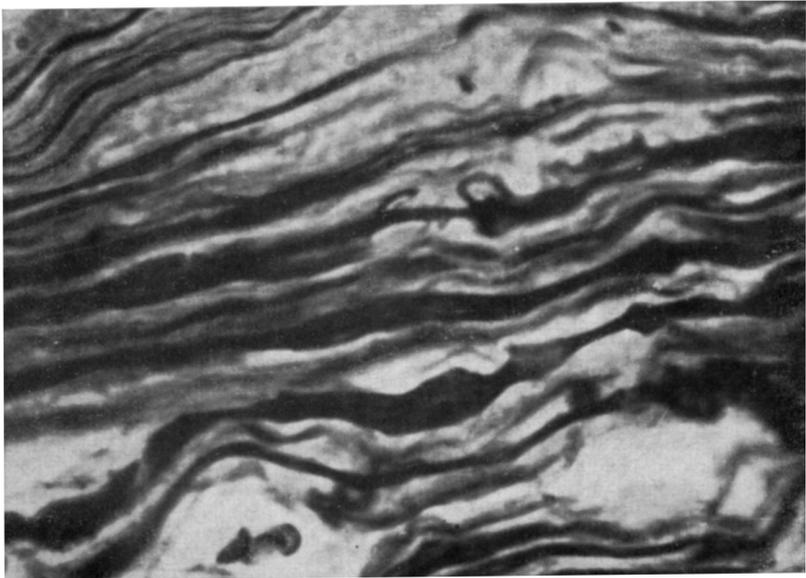
As alterações irritativas das neurofibrilas estão representadas por bolas argênticas, umas pequenas e intensamente impregnadas e outras mais volumosas que podem apresentar estrutura fibrilar, revestida por formações de caráter protoplasmático com um ou vários núcleos, podendo cada formação conter uma ou mais bolas argênticas que ficam assim protegidas por uma espécie de bainha. A porção do axônio que apresenta a dilatação argêntica geralmente não se encontra protegida pela bainha de mielina.

A disposição em plexos, descrita por Perroncito, Stroebe, Ranvier e Cajal, aparece claramente em nossas preparações. As vezes, o eixo da formação é constituído por uma fibra nervosa sobre a qual se envolvem, em espirais, fibrilas finas: as superficiais são delicadas, sem mielina e se dividem muitas vezes, enquanto que as centrais são grossas, mielínicas e não se dividem. Os ramos nascidos do novelo seguem curso desordenado tomando o caminho de menor resistência. Em alguns casos nota-se que as fibras espiroidais emanam de uma colateral, saindo de um estrangulamento do tubo central. Cada novelo ou plexo é envolvido por uma membrana comum.

Em uma estrangulação a fibra nervosa se divide por dicotomia ou apresenta três ou quatro ramos que se dirigem para diante ou tomam o caminho retrógrado. A fibra nervosa antes do ponto da divisão é revestida de mielina e os ramos apresentam ou não fórrro mielínico. Os ramos nascidos na estrangulação raramente apresentam divisões secundárias.



*Fig. 1 — Fibrilas bem impregnadas que envolvem em espirais uma fibra volumosa (método de Boeke, 450×).  
Well impregnated fibrilla: spiraled around a voluminous fibre (Boeke's method, 450×).*



*Fig. 2 — Fibras nervosas intensamente impregnadas com dilatações separadas por zonas estreitadas (método de Boeke, 450×).  
Heavily impregnated nervous fibres showing dilations separated by zones of narrowness (Boeke's method, 450×).*

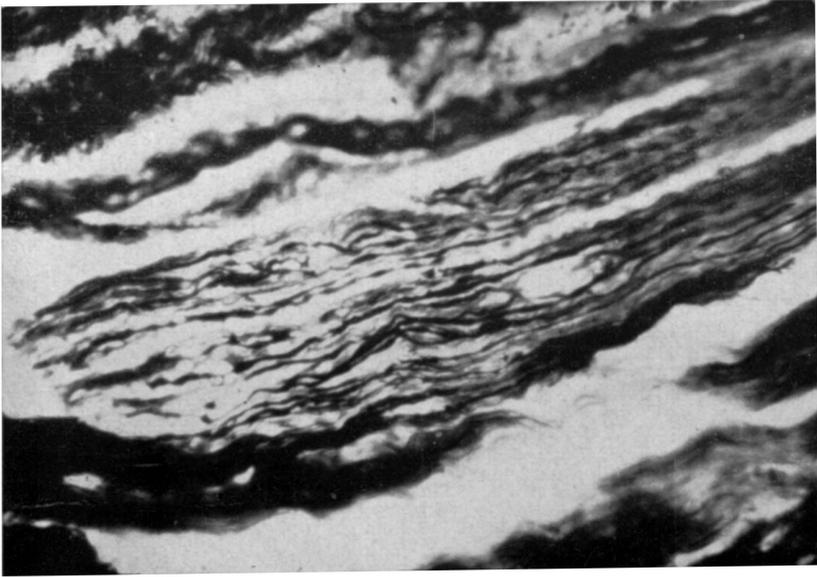
## COMENTÁRIOS

Seccionado um nervo, ocorrem dois mecanismos defensivos e utilitários: o primeiro, a cargo das células de Schwann, visa destruir e reabsorver o axônio e a mielina inutilizada, desembaraçando o caminho para as fibras em regeneração; o segundo, a cargo dos axônios da porção central, consiste no crescimento e ramificação das fibras destinadas a restabelecer a continuidade anátomo-fisiológica do cordão nervoso interrompido. Estes dois processos são sucessivos, confundindo-se em muitas das suas fases. A partir de 24 horas, segundo os trabalhos de Cajal, os corpúsculos de Schwann começam a se modificar, tomando aspecto globoso com atividade semelhante à embrionária<sup>9</sup>; entretanto, a regeneração propriamente dita não começa imediatamente após a secção, havendo um período latente que, segundo experiências de Konorskiy e Lyubruskaya<sup>41</sup> é, em média, de 7,3 dias, variando, segundo Sunderland<sup>68</sup>, na dependência da injúria e da degeneração retrógrada. As células de Schwann diferenciadas entram em multiplicação, encaregando-se da digestão do axônio e da mielina (corpúsculos granulados de Nageotte); algumas delas, além de absorver detritos, fundem seus protoplasmas formando um cilindro (tubo ou bainha celular de Bungner) para conter as fibras neoformadas.

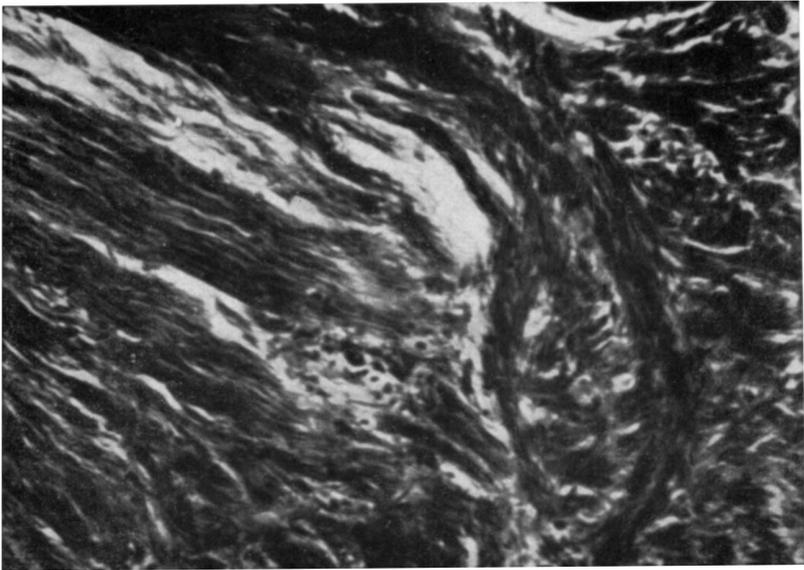
O processo de destruição e degeneração ocorre tanto no segmento central como no periférico, sendo que neste é total, estendendo-se por todo o nervo, enquanto que no central vai, geralmente, até a estrangulação de Ranvier mais próxima. Stroebe e Cajal verificaram que a última zona do axônio da porção central desaparece por reabsorção: esta zona é invadida por exsudatos, apresentando as neurofibrilas graves alterações que terminam em necrobiose.

O estudo histológico mostrou que os vários métodos cirúrgicos oferecem variedades no desenvolvimento das alterações degenerativas e principalmente proliferativas, classificáveis em 4 graus: no grau I as alterações proliferativas são discretas, havendo apenas aumento relativo de neurofibrilas sem entrecruzamento (fig. 3); no grau II já há entrecruzamento de neurofibrilas (fig. 4); no grau III o processo proliferativo aumenta, havendo, no botão terminal, aumento de entrecruzamento fibrilar (fig. 5); no grau IV as alterações proliferativas dominam o quadro, observando-se dicotomização de fibras nervosas em filetes mais finos que se terminam em formações argênticas fortemente impregnadas (fig. 6). A classificação estabelecida por Carvalho Pinto e Junqueira difere da nossa na determinação dos limites de modificações histológicas: a reação do grau I foi considerada como ausência de neuroma, as dos graus II, III e IV permitem avaliar a densidade dos neuromas formados.

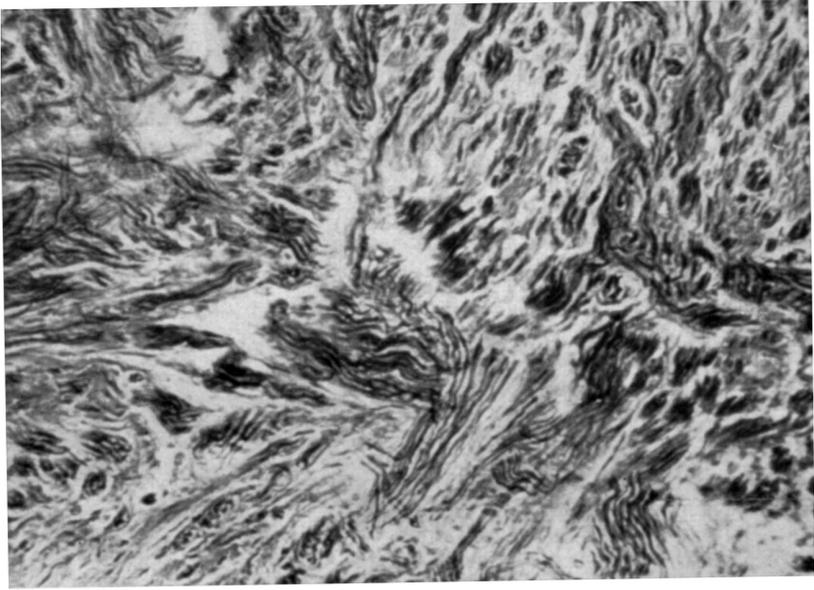
Nos casos em que foi feita simples secção, a extremidade do nervo prolifera de modo exuberante, constituindo neuroma, o mesmo acontecendo quando foi empregado esmagamento ou eletrocoagulação (neuromas em 100% dos casos). Quando a extremidade nervosa seccionada foi protegida (revestimento com colódio, ligadura e revestimento com colódio, implantação



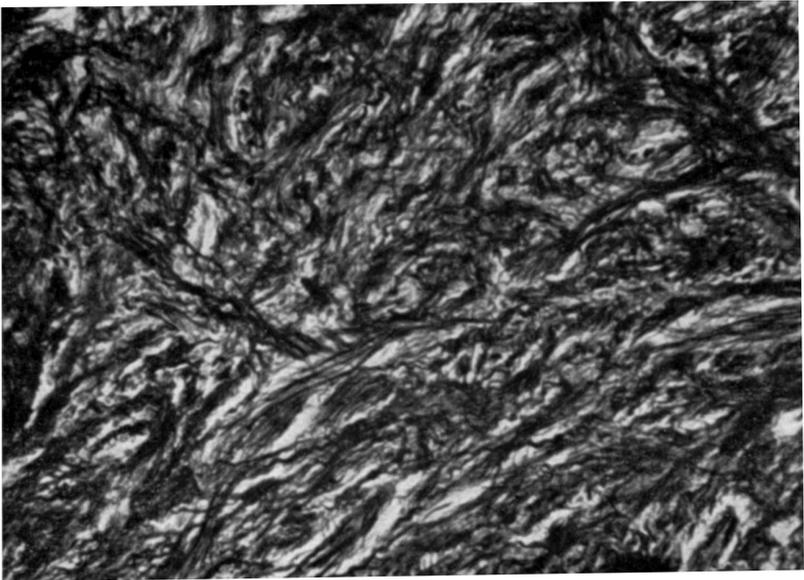
*Fig. 3 — Fibrilas dispostas paralelamente, sem entrecruzamento; reação de grau I (método de Cajal, 100×).  
Fibrillae not intercrossed; grade I reaction (Cajal's method, 100×).*



*Fig. 4 — Fibrilas dispostas paralelamente entrecruzando-se discretamente na parte distal; reação de grau II (método de Cajal, 100×).  
Fibrillae intercrossed only at the distal part; grade II reaction (Cajal's method, 100×).*



*Fig. 5 — Fibrilas em disposição paralela formando feixes entrecruzados; reação de grau III (método de Cajal, 100×).  
Fibrillae in parallel arrangement forming bundles intercrossed; grade III reaction (Cajal's method, 100×).*



*Fig. 6 — Fibrilas de curso e orientação desordenados; reação de grau IV (método de Cajal, 100×).  
Fibrillae running disordinately; grade IV reaction (Cajal's method 100×).*

no tecido muscular), a incidência de neuromas diminuiu, obtendo-se resultados satisfatórios em 8 a 16% dos casos. Em outros métodos (ligadura com fio de seda, ligadura mais injeção de violeta de genciana, ligadura mais violeta de genciana mais polvilhamento com ácido tânico e revestimento com colódio, ligadura mais injeção de álcool absoluto, ligadura mais injeção de formol), em que foi feita também a proteção do côto nervoso, foram obtidos resultados mais satisfatórios com ausência de neuromas em 25 a 50% dos casos. O método que proporcionou melhores resultados foi o da implantação da extremidade nervosa no osso segundo a técnica de Boldrey, obtendo-se bons resultados em 88,9% dos casos; só uma vez foi verificada alteração de grau II; em 3 casos nos quais ocorreram alterações de grau III, a extremidade do nervo seccionado se encontrava fora do tecido ósseo. Os resultados obtidos com os vários métodos acham-se esquematizados nos quadros 2 e 3.

O que parece paradoxal, à primeira vista, nos resultados obtidos com um mesmo método tem sua explicação em nossas observações e nas de outros autores. Stroebe e Cajal, comprimindo o nervo infra-orbitário, notaram que a reação não era a mesma em todos os casos. Para que ocorresse a "neurotização" era necessário que a compressão fôsse suficientemente intensa para romper o tubo nervoso, sem, entretanto, interromper a continuidade das bainhas conjuntivas. É muito difícil graduar a pressão para que sempre se consiga o mesmo resultado. O diâmetro do nervo pode variar e não há de ser igual a pressão para os tubos centrais e para os periféricos. Tello<sup>71</sup> realizou experiências semelhantes e afirmou ser esta a razão de ter obtido, em várias ocasiões, maior reação.

Os resultados reunidos no quadro 3 mostram que, mediante ligadura com fio de seda, a percentagem de neuroma é relativamente elevada. As razões acima apontadas parecem suficientes para explicar as discrepâncias do comêço e da evolução da regeneração em nossos casos. Quando a extremidade do nervo foi protegida os resultados foram, em geral, melhores; compreende-se que, nestas condições, o desvio e retração dos fascículos nervosos não é igual ao que ocorre nos casos em que não há proteção. Kada-noff<sup>40</sup> observou que as fibrilas neoformadas seguem por caminhos que pre-existiam, tendo Jolowy<sup>39</sup> chegado a idêntica conclusão; nos casos de simples secção a regeneração começa mais cedo e as fibras neoformadas encontram facilmente o trajeto das antigas. Examinando uma série de preparações correspondentes à simples secção, notamos que as neurofibrilas ultrapassam a zona cicatricial e se dirigem para a porção periférica do nervo seccionado, orientando-se para uma bainha de Bungner; curioso é que a fibrila após percorrer toda uma bainha pode penetrar em outra, tomando direção retrógrada.

Nos métodos cirúrgicos que oferecem maior proteção ao nervo seccionado, observamos menor incidência de neuromas porque os meios utilizados

Grupos	Nº de casos	Tempo decorrido entre a operação e o exame histológico (em dias)	Classificação histológica			
			Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
1	4	30	0	0	2	2
1	4	60	0	0	2	2
1	4	90	0	1	3	0
2	4	30	0	1	2	1
2	4	60	0	0	3	1
2	4	90	0	1	2	1
3	4	30	0	1	2	1
3	4	60	1	2	1	0
3	4	90	2	0	0	2
4	4	30	1	1	2	0
4	4	60	0	0	2	2
4	4	90	1	2	1	0
5	4	30	0	0	3	1
5	4	60	1	1	1	1
5	4	90	0	1	2	1
6	4	30	0	0	0	4
6	4	60	0	1	3	0
6	4	90	1	1	2	0
7	4	30	0	0	3	1
7	4	60	0	2	2	0
7	4	90	0	1	2	1
8	4	30	1	3	0	0
8	4	60	2	2	0	0
8	4	90	1	2	1	0
9	4	30	1	0	1	2
9	4	60	3	1	0	0
9	4	90	0	1	2	1
10	4	30	3	0	1	0
10	4	60	1	1	1	1
10	4	90	0	0	3	1
11	4	30	3	1	0	0
11	4	60	2	2	0	0
11	4	90	1	3	0	0
12	4	30	4	0	0	0
12	4	60	2	0	2*	0
12	4	90	2	1	1*	0

Quadro 2 — Reações histológicas encontradas e suas relações com os vários métodos cirúrgicos empregados e o tempo decorrido entre a operação e o exame microscópico. \* A extremidade do nervo (o neuroma) se encontrava fora do tecido ósseo.

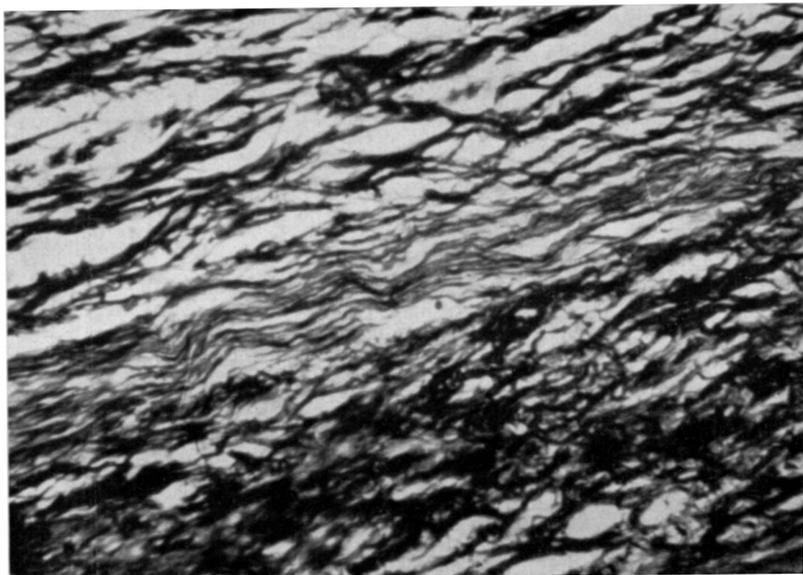
<i>Grupos</i>	<i>Presença de neuromas (%)</i>	<i>Ausência de neuromas (%)</i>
1	100,0	0,0
2	100,0	0,0
3	75,0	25,0
4	83,4	16,0
5	91,7	8,3
6	91,7	8,3
7	100,0	0,0
8	58,4	41,6
9	66,6	33,4
10	66,7	33,3
11	50,0	50,0
12	11,1	88,9

*Quadro 3 — Percentagens de presença e ausência de neuromas nos 12 grupos estudados.*

para a proteção da extremidade nervosa determinam aumento de tecido cicatricial que envolve a porção proximal dos feixes nervosos (fig. 7), dificultando sua proliferação e impedindo a difusão da substância neurotrópica formada pelas células de Schwann e pelos tecidos vizinhos. No caso do sepultamento da extremidade nervosa em tecido ósseo há maior proteção, sendo afastada a influência da substância neurotrópica, motivo pelo qual os resultados são mais satisfatórios que em qualquer outro método.

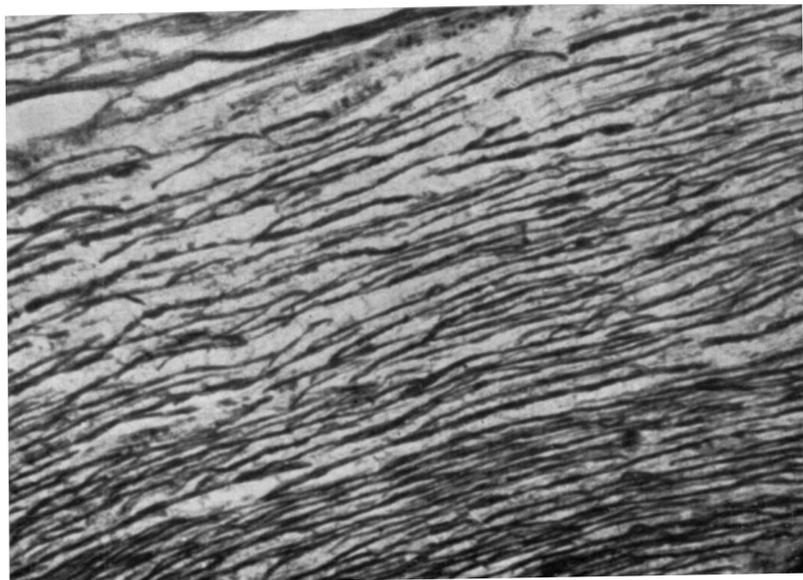
O afastamento do neuroplasma da matéria argentófila, descrito por Doi-nikow<sup>24</sup> e Villaverde<sup>77</sup> na neurite provocada pelos sais de chumbo, por Arteta<sup>1</sup> na pelagra, por Guillén<sup>31</sup> e por nós<sup>27</sup> na laringite tuberculosa, tiveram interpretações diversas: Westphal<sup>79</sup> acreditou ser alteração regenerativa; Villaverde, baseando-se na analogia entre seus achados e os descritos por Cajal, afirmou serem do mesmo valor e significação que aquelas do côto periférico. O aspecto degenerativo aparece muito cedo quando se secciona o nervo: Tello<sup>69, 70</sup> observou que as fibras que inervam os fascículos de Weissmann já começam a apresentar aspecto em rosário 18 horas após a secção.

O aspecto em rosário (fig. 8) ou moniliforme, é patognomônico do processo degenerativo. Em todos os casos de alterações grave e mediana, observamos o aspecto moniliforme e, mais raramente, a desintegração granulosa. O afastamento do neuroplasma e o aspecto moniliforme não são produzidos pela fixação. Folkeson e Bergstad<sup>29</sup> estudaram o efeito da concentração e da pressão osmótica sobre os nervos periféricos, na fixação pelo formol, concluindo que a proporção existente entre o axônio e a mielina não sofre alterações nas concentrações de 10 a 40%; Tello<sup>71</sup>, usando a fixação em formol a 15% e em álcool amoniacal, chegou a conclusões idên-



*Fig. 7 — Fibras delicadas não entrecruzadas que se dispõem paralelamente entre fibras conjuntivas que formam o envoltório protetor (método de Boeke, 100×).*

*Delicate fibers not intercrossed in parallel arrangement between conjunctive fibers that form a protective sheath (Boeke's method, 100×).*

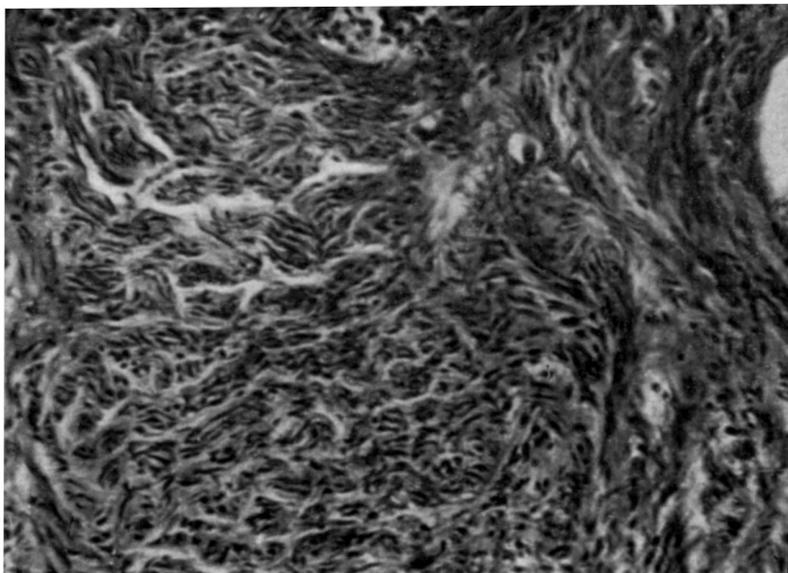


*Fig. 8 — Aspecto da porção periférica de um neuroma, observando-se fibras com figuras em rosário (método de Boeke, 100×).*

*Peripheral part of a neuroma with bead-like fibers (Boeke's method, 100×).*

ticas. O afastamento do neuroplasma e o aspecto moniliforme, em nossos casos, não são devidos à fixação, já que o formol e o álcool amoniacal nas concentrações que usamos não determinam modificações nas fibras nervosas.

Segundo Cajal, as células de Schwann têm duas funções: a primeira consiste em destruir o axônio e a mielina, ajudando sua reabsorção; a segunda é a de produzir substâncias neurotrópicas. É certo que existem substâncias que intervêm no desenvolvimento e marcha das fibras neoformadas (Formann<sup>30</sup>). Os corpúsculos de Schwann se encarregam da secreção da substância atrativa e servem para proteger e fornecer líquido nutritivo à fibra nervosa (Cajal), determinando a direção para a fibra terminal correspondente. Entretanto, podemos observar algumas fibrilas sem bainha ou células orientadoras, nos interstícios conjuntivos do segmento distal. Vanloir<sup>76</sup> defende a hipótese de que o desenvolvimento, percurso e direção das fibrilas neoformadas se realiza às cegas, sem ação de substância atrativa e a favor do ponto de menor resistência.



*Fig. 9 — Botão terminal de um neuroma: fibrilas com disposição plexiforme (método de Boeke, 100×).*

*Bouton terminal of a neuroma: plexiform disposition of fibrillae (Boeke's method, 100×).*

As fibrilas nervosas originam-se das extremidades das fibras do segmento proximal por desenvolvimento do axônio em direção à cicatriz ou por ramificação dos ramos colaterais e terminais; o primeiro processo é o mais simples e rápido e as fibrilas neoformadas não se encontram revestidas de mielina. Na cicatriz os axônios produzem feixes plexiformes, se bifurcam

e penetram desordenadamente no segmento periférico, invadindo as bainhas de Bungner e seus interstícios, precedidas de um espessamento terminal semelhante ao cône de desenvolvimento descrito por Cajal nos axônios embrionários. A disposição plexiforme do neuroma de amputação (fig. 9) tem sua origem nas divisões das fibras nervosas em filetes amielínicos que seguem o trajeto dos histiócitos onde quer que êstes proliferem<sup>23</sup>.

Outra formação muito freqüente no botão terminal é a dos aparelhos em espiral (Perroncito) que teriam como origem uma causa mecânica (Cajal): o novelo de fibras é contornado por uma membrana nuclear que se continua com a bainha de Henle, constituindo um obstáculo evidente. Perroncito descreveu o novelo como o resultado de ramificações em tórno a uma fibra hipertrofiada. Lugaro<sup>45</sup> admite influência do fator mecânico na produção das formações em espiral e lembra a importância da substância neurotrópica. Devemos aceitar serem ambos os fatores importantes no desenvolvimento do novelo, pois, como descreveu Marinesco<sup>46</sup>, citada figura é rara nos animais em que a regeneração se processa com rapidez, não dando tempo para que se forme a membrana descrita por Cajal ou a proliferação do tecido conjuntivo e a formação da substância neurotrópica. Provavelmente na formação do novelo a substância neurotrópica tem papel secundário, agindo somente quando a fibra nervosa encontra obstáculo ao seu desenvolvimento.

#### RESUMO E CONCLUSÕES

Foram estudados os aspectos histológicos da regeneração nervosa após secções de nervos por diversos métodos cirúrgicos, visando a prevenção do neuroma de amputação. O material — nervos ciáticos de 72 cobaios — foi dividido em 12 grupos conforme a técnica cirúrgica empregada. As peças foram fixadas em formol a 20% neutralizado com carbonato de magnésio e impregnadas pelo método de Boeke com viragem em ouro pelo método de Castro, ou fixadas em álcool amoniacal e impregnadas pelo nitrato de prata reduzido de Cajal.

Os diversos métodos cirúrgicos empregados determinaram variações no desenvolvimento das alterações degenerativas e principalmente proliferativas, permitindo classificá-las em quatro graus: no grau I predominam as alterações degenerativas, sendo as proliferativas representadas por discreto aumento de neurofibrilas não entrecruzadas; no grau II, as alterações proliferativas são mais evidentes, havendo entrecruzamento de neurofibrilas; no grau III as alterações proliferativas predominam, ocorrendo, nos botões terminais, aumento de fibrilas com entrecruzamento; no grau IV as alterações proliferativas dominam o quadro histológico (dicotomização das fibras, fibrilas terminando-se por formações argênticas fortemente impregnadas, acentuado entrecruzamento). A reação de grau I foi considerada como ausência de neuroma.

Nos métodos cirúrgicos que oferecem maior proteção ao nervo seccionado, há menor incidência de neuromas, pois os meios utilizados para a

proteção da extremidade nervosa determinam hiperplasia do tecido conjuntivo cicatricial que envolve o côto proximal, dificultando a proliferação dos filetes nervosos e a influência da substância neurotrópica formada pelas células de Schwann e pelos tecidos circunvizinhos.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

*Nervous regeneration after different surgical techniques aiming to the prevention of amputation neuroma: experimental and histological study.*

Histological aspects of nervous regeneration after section of peripheral nerves by different surgical procedures were studied aiming the prevention of the amputation neuroma. The material (sciatic nerves of 72 guinea pigs) was divided into 12 groups according to the surgical technique used. The pieces were fixed with 20% formol solution neutralized by magnesium carbonate and impregnated by Boeke's method with gold turn-over according to Castro's method or fixed with ammoniacal alcohol and impregnated by Cajal's reduced silver nitrate.

The different surgical methods employed have determined variations in the development of degenerative and proliferative alterations, which were classified in four grades: in grade I predominates the degenerative alterations being the proliferative ones represented by a slight increase in the number of neurofibrillae not intercrossed; in grade II the proliferative alterations are more striking and there is intercrossing of the neurofibrillae; in grade III the proliferative alterations predominate and there is an increase of intercrossing fibrillae at the *boutons terminaux*; in grade IV the proliferative alterations dominate the histological picture (fibrillar dicotomization, argentophile granules at the end of the fibrillae, marked intercrossing). Grade I reaction was considered as absence of neuroma.

With surgical methods that offer better protection to the bisected nerve the incidence of neuroma is smaller since the procedures for this protection determine a hyperplasia of the connective tissue; the resulting scar hinders the proliferation of fibrillae and the influence of neurotropic substances elaborated by Schwann cells and by the neighbouring tissues.

#### REFERÊNCIAS

1. ARTETA, J. L. — Anatomia patologica e histopatologia de la llamada glositis pelagrosa. Trab. Inst. Cajal Inv. Biol., 34:65-136, 1942.
2. BARDENHEUER, E. — Behandlung der Nerven bei Amputationen zur Verhütung der Amputationsneuromen und zur Heilung der bestehenden Neuroma durch die sogenannte Neurinkampsis. Deut. Ztschr. Chir., 96:126-135, 1908.
3. BATE, J. T. — A method of treating nerve ends in amputation stumps. Am. J. Surg., 64:373-377, 1944.
4. BESWERSCHENKO, A. P. — Traumatische Neurome. Entstehungsbedingungen der Neurome und Mittel zur ihrer Verhütung. Experimentale Untersuchungen. Zbl. Chir., 56:455-457, 1929.
5. BOEKE, J. — Die motorische Endplatte bei hoberen Vertebraten, ihre Entwicke-

- lung, Foom und Zusammenhang mit der Muskeler. Anat. Anz., 35:193-226, 1909.
6. BOLDREY, E. — Amputation neuroma in nerves implanted in bone. Ann. Surg., 118:1052-1057, 1943.
7. BUNGNER, O. — Über die Degenerations und Regenerations Vorgänge an Nerven nach Verletzungen. Ziegler Beiträge, 10:321-387, 1891.
8. CAJAL, S. R. — Mécanisme de la régénérescence des nerfs. Trav. Lab. Recher. Biol. Univ. Madrid, 4:123-218, 1905.
9. CAJAL, S. R. — Genèse des fibres nerveuses de l'embryon et observations contraires à la théorie caténaire. Trav. Lab. Recher. Biol. Univ. Madrid, 4:219-285, 1905.
10. CAJAL, S. R. — Degeneration and Regeneration of the Nervous System. University Press, Oxford — London, 1928.
11. CAJAL, S. R.; CASTRO, F. — Elementos de Técnica Micrográfica del Sistema Nervioso. Tip. Artística, Madrid, 1933, págs. 186-187.
12. CARVALHO PINTO, V. A.; JUNQUEIRA, L. C. U. — A comparative study of the methods for the prevention of amputation neuroma. Surg., Gynec. a Obst., 99:492-496, 1954.
13. CHAPPLE, W. A. — Reamputation. Brit. Med. J., 1:242-244, 1917.
14. CHAPPLE, W. A. — Prevention of nerve bulb in stumps. Brit. Med. J., 2:399, 1918.
15. CHENILLEAU, M. P. — Recherches expérimentales sur les ligatures des nerves. Bordeaux Chir., págs. 69-80, abril 1947.
16. CHURCHILL, E. D. — The surgical management of the wounded in the Mediterranean theater at the time of the fall of Rome. Ann. Surg., 120:268-283, 1944.
17. CIESLAK, A. E.; STOUT, A. P. — Traumatic and amputation neuromas. Arch. Surg., 53:646-651, 1946.
18. COBURN, D. F. — Painful stumps and their treatment. U.S. Naval M. Bull., 44:1194-1196, 1945.
19. CORNER, E. M. — The surgery of amputation stumps. Proc. Roy. Soc. Med., 11:7-24, 1918.
20. CORNER, E. M. — The structure, forms and conditions of the ends of divided nerves. Brit. J. Surg., 6:273-278, 1918.
21. CORNER, E. M. — Nerves in amputation stumps. Brit. Med. J., 1:638, 1919.
22. DANTAS, R. T. — Dos Neuromas de Amputação. Contribuição Experimental para sua Prevenção. Publicações da Univ. da Bahia, VII-3, 1958.
23. DAVIS, L. — Cirurgia de los nervios periféricos; estudio experimental y clínico. Día méd., 18:757-762, 1946.
24. DOINIKOW — Cit. por Arteta<sup>1</sup>.
25. EDDS Jr., M. V. — Prevention of nerve regeneration and neuroma formation by caps of synthetic resin. J. Neurosurg., 2:507-509, 1945.
26. EGOROV, M. A. — Ligadura do nervo na prevenção do neuroma de amputação (em russo). Khirurgiya, 4:38-42, 1944.
27. FERNANDEZ, J. — Histopatologia das terminações nervosas na laringite tuberculosa. Arq. Neuro-Psiquiat., 18:133-151, 1960.
28. FOERSTER, O. — Die Leitungsbahnen des Schmerzgefuhs und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Viena, 1927.
29. FOLKESON, E.; BERGSTAD, E. — Beitrage zur Kenntnis der Einwirkung von Konzentration und osmotischen Druck auf peripheren Nerven bei Formalinfixierung. Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch., 2:582-597, 1925.
30. FORMANN — Cit. por Cajal<sup>8</sup>.
31. GUILLÉN, M. F. — Lesiones nerviosas en la laringe tuberculosa: posible papel patogenico. Trab. Inst. Cajal Inv. Biol., 43:85-144, 1951.
32. GUTTMANN, L.; MEDAWAR, P. B. — The chemical inhibition of fibre regeneration and neuroma formation in peripheral nerves. J. Neurol. a. Psychiat., 5:130-141, 1942.
33. HEDRI, A. — Zur Behandlung des Nervenquerschnittes bei Amputationsstumpfen. Munch. Med. Wchnsch., 67:1148-1149, 1920.
34. HEDRI, A. — Ein einfaches Verfahren zur Verhütung der Trennungsneurome. Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. Chir., 1:50-53, 1921.
35. HERRMANN, L. G. — Painful amputation stumps: relation to treatment of large mixed nerves at time of amputation. Lyon Chir., 52:476-483, 1956.
36. HERRMANN, L. G.; BOLLACK, C. G. — Treatment of large nerves at time of amputation of an extremity: probable cause for persistent pain. Ann. Surg., 22:697-704, 1956.
37. HERRMANN, L. G.; GIBBS, E. W. — Phantom limb pain. Its relation with the treatment of large nerves at time of amputation. Am. J. Surg., 67:168-180, 1945.
38. HUBER, G. C.; LEWIS, D. — Amputation neuromas. Their development and prevention. Arch. Surg., 1:85-113, 1920.
39. JALOWY, B. — Über die Regeneration des Nervenendigungen in der Tasthaaren des Meerschweinchens. Ztschr. Zellforsch. u. mikr. Anat., 21:149-168, 1934.
40. KADANOFF, D. — Über die Regeneration der hypolemmalen Nervenendigungen der Sinunhaare nach Nerven-durchschneidung. Ztschr. Zellforsch. u. mikr. Anat., 8:176-185, 1929.
41. KONORSKIY, Y. N.; LYUBRUSKAYA, L. Y. — Tempo de regeneração dos nervos periféricos

do coelho (em russo). Byull. Eksp. Biol. Imedit., 18:10-12, 1944. 42. KRUGER, H. — Über Nervenquerstschung zur Vernutung schmerzhafter Neurome nach Amputation. Münch. Med. Wchnsch., 63:368, 1916. 43. LAWEN, A. — Über Nervenvereisung bei Amputationen. Amputationsneuromen, Angiospasmen, Erythromelalgie, seniler Grangren und Ulcus cruris varicosum. Beit. z. Klin. Chir., 133:405-428, 1925. 44. LEXER — Cit. por Herrmann<sup>35</sup>. 45. LUGARO — Cit. por Marinesco<sup>46</sup>. 46. MARINESCO, G. — La Cellule Nerveuse, tome II, chap. XXI. O. Doin et Fils, Paris, 1909. 47. METZ — Cit. por Herrmann e Gibbs<sup>31</sup>. 48. MOSZKOWICZ, L. — Zur Behandlung der schmerzhaften Neurome. Zbl. Chir., 32:547, 1918. 49. NAGEOTTE, J. — Betrachtungen über den tatsächlichen Bau und die künstlich hervorgerufenen Deformationen der markhaltigen Nervenfasern. Arch. f. mik. Anat., 77:245-279, 1911. 50. NAGEOTTE — Cit. por Cajal<sup>8</sup>. 51. PALMER — Cit. por Herrmann e Gibbs<sup>31</sup>. 52. PERRONCITO, A. — Sulla questione della rigenerazione autogena delle fibre nervose. Bol. Soc. Med.-chir. di Pavia, págs. 360-363, 1905. 53. PERRONCITO, A. — La rigenerazione delle fibre nervose. Bol. Soc. Med.-chir. di Pavia, págs. 434-444, 1905. 54. PERRONCITO, A. — Die Regeneration der Nerven. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 42:355-466, 1907. 55. PIONTKOVSKY, I. A. — Einfluss des galvanischen Stroms auf die Regeneration durchschnittener Nerven. Arch. f. Psychiat., 91:269-285, 1930. 56. POTH, E. J.; FERNANDEZ, E. B. — Prevention of neurome formation by encasement of the severel nerve end in rigid tubes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 56:7-8, 1944. 57. POTH, E. J.; FERNANDEZ, E. B.; DRAGER, G. A. — Prevention of formation of end-bulb neuromata. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 60:200-207, 1945. 58. PURPURA, F. — Contributo allo studio della rigenerazione dei nervi periferici. Bol. Soc. Med.-chir. di Pavia, págs. 1-16, 1901. 59. RANVIER — Cit. por Cajal<sup>8</sup>. 60. SALM, R. — Histological effects of intraneural injections of quinine compounds. J. Pharmacol. Exper. Therap., 70:245-253, 1940. 61. SCHNUG — Cit. por Herrmann e Gibbs<sup>31</sup>. 62. SICARD, J. A. — Traitement des nevrites douloureuses de guerre (causalgies) par l'alcoholisation nerveuse locale. Presse Méd., 24:241-243, 1916. 63. SOLERIO, L.; FERRERO, R. — L'impianto del moncone nervoso nella cavità ossea diafisaria per la prevenzione del neuroma doloroso negli amputati. Minerva Chir., 6:640-645, 1951. 64. SPURLING, R. G. — Symposium on war surgery: use of tantalum wire and foil in repair. Surg. Clin. North Amer., 23:1491-1504, 1943. 65. SPURLING, R. G. — Nerve surgery: technical considerations. J. Neurosurg., 1:133-138, 1944. 66. STOOKEY, B. P. — Surgical and Mechanical Treatment of Peripheral Nerves. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1922. 67. STROEBE — Cit. por Cajal<sup>8</sup>. 68. SUNDERLAND, S. — Rate of regeneration in human peripheral nerves. Arch. Neurol. a. Psychiat., 58:251-295, 1947. 69. TELLO, J. F. — Dégénération et régénération des plaques motrices, après la section des nerfs. Trav. Lab. Recherc. Biol. Univ. Madrid, 5:117-149, 1907. 70. TELLO, J. F. — La régénération dans les fuseaux de Kuhne. Trav. Lab. Recherc. Biol. Univ. Madrid, 5:227-236, 1907. 71. TELLO, J. F. — La degeneración y la regeneración de las terminaciones nerviosas en los pelos. Trab. Inst. Cajal Inv. Biol., 34:1-64, 1942. 72. TENEFF, S. — Prevention of amputation neuroma. J. Internat. Coll. Surg., 12:16-20, 1949. 73. THOMAS, R. W.; DAVENPORT, R. A. — Axon branching in nerve regeneration and its trophic effect on muscle. Quart. Bull. Northwestern Univ. M. School., 23:170-176, 1949. 74. TOMOFF, W. — Vermeidung schmerzhafter Neurombildungen bei Amputationen durch die Method der direkten Nervenimplantation in Muskel. Zschr. ges. exper. Med., 84:287-300, 1932. 75. TROITSKIY, V. V. — Ligadura para prevenção do neuroma terminal (em russo). Khirurgiya, 2:61-65, 1945. 76. VANLOIR — Cit. por Cajal<sup>8</sup>. 77. VILLVERDE — Cit. por Arteta<sup>1</sup>. 78. WEISS, P. — The technology of nerve regeneration: a review. Sutureless tubulation and related method of nerve repair. J. Neurosurg., 1:400-450, 1944. 79. WESTPHAL — Cit. por Arteta<sup>1</sup>. 80. WHITE, J. C.; HAMLIN, H. — New uses of tantalum in nerve suture, control of neuroma formation, and prevention of regeneration after thoracic sympathectomy. J. Neurosurg., 2:402-413, 1945.